



# 小胞体ストレス関連タンパク質WFS1はマクロファージの炎症反応を減弱することにより血管リモデリングを抑制する

著者	橋本 麻美子
学位授与機関	Tohoku University
学位授与番号	11301甲第18277号
URL	<a href="http://hdl.handle.net/10097/00125922">http://hdl.handle.net/10097/00125922</a>

## 学 位 論 文 要 約

博士論文題目 小胞体ストレス関連タンパク質 WFS1 はマクロファージの炎症反応を減弱することにより血管リモデリングを抑制する

.....東北大学大学院医学系研究科.....医科学.....専攻

.....内科学.....講座.....糖尿病代謝内科学.....分野

学籍番号 B3MD5133 氏名 橋本麻美子

脳卒中や心血管疾患などの動脈硬化性疾患は日本において死因の 4 分の 1 を占めており、動脈硬化症の発症と進展における分子メカニズムの解明は、動脈硬化性疾患の予防や治療法の開発のために重要である。近年、動脈硬化の発症・進展に炎症性機転が深く関与することが明らかとなり、動脈硬化症が進行性の炎症性疾患であると考えられるようになった。小胞体は、正常細胞機能や生存に必要な多様な細胞プロセスにおいて必須の役割を担っている細胞内小器官である。特に細胞内蛋白のフォールディングに重要な役割を果たしており、小胞体の恒常性が破綻すると小胞体ストレスが生じ、それに対する細胞応答として **Unfolded Protein Responses (UPR)** が活性化する。近年、UPR を介したアポトーシスが 2 型糖尿病や癌、神経変性疾患などの多くに疾患の病態に関与することが報告されている。動脈硬化においては、小胞体ストレスが血管壁における酸化ストレスや炎症を増強すること、また病変進行過程の様々なステージにおいて UPR の活性化を認めることが報告されている。

**Wolfram syndrome1(WFS1)**は小胞体膜タンパク質で、小胞体ストレスに対し防御的に働く。小胞体ストレスは、血管壁において酸化ストレスや炎症を増強し、動脈硬化の進展に関与することが報告されている。これを踏まえ、本研究では血管リモデリングにおける **WFS1** の役割を検討した。

**WFS1** 欠損マウスでは、カフ傷害により引き起こされる内膜肥厚が有意に増加し、傷害を受けた血管壁においてマクロファージのリクルートが増加し、炎症因子や血管平滑筋細胞増殖関連蛋白の発現の増加を認めた。また骨髓移植実験にて、移植した骨髓細胞における **WFS1** 遺伝子の欠損がカフ傷害による内膜肥厚を有意に増加させた。

さらに腹腔由来のマクロファージを用いた *Ex vivo* 実験において、**thapsigargin** により小胞体ストレスを誘導すると、野生型マクロファージに比べ **WFS1** 欠損マクロファージにおいて、小胞体ストレスマーカーや炎症因子の遺伝子発現が有意に増加した。また **lipopolysaccharides** での刺激により、**WFS1** 欠損マクロファージにおける炎症性サイトカインの遺伝子発現が有意に増加し、これはマクロファージの **WFS1** を過剰発現させることで抑制された。さらに血管内皮細胞と腹腔マクロファージとの共培養実験やコンディショナルメディアム添加実験において、マクロファージにおける **WFS1** 欠損は血管内皮細胞における血管接着因子発現を増加させた。このことから、炎症応答として **WFS1** 欠損マクロファージから分泌された因子が血管内皮細胞において重要な役割を果たしていることが示唆された。

これらの結果から、**WFS1** の特にマクロファージにおける発現が、マクロファージにおける炎症因子の産生

（書式 18）課程博士

を抑制し、マクロファージのリクルートやマクロファージと血管内皮細胞の間の炎症を促進する相互作用を阻害し、血管傷害後の血管リモデリングの進展を抑制することが示唆された。以上から、WFS1 が血管リモデリング進展予防における治療のターゲットとなり得ると考えられた。